

心臟組織瓣膜置換 : 7 年間の術後 長期成績

李 相 鎬 * · 成 祥 鉉 * · 徐 景 弼 *

— Abstract —

Cardiac Tissue Valve Replacement: a 7-year long-term evaluation

Sang Ho Rhee, M.D., Sang Hyun Sung, M.D. and Kyung Phill Suh, M.D.

Six hundred fourteen consecutive cases of bioprosthetic cardiac valve replacement performed during the period from March 1976 through December 1982 were reviewed.

A total of 748 tissue valves (534 Ionescu-Shiley valves, 144 Hancock valves, 46 Angell-Shiley, and 24 Carpentier-Edwards) were implanted in 610 patients. Of these, 477 had single valve replacements (403 mitral, 60 aortic, and 14 tricuspid) including three REDO MVR and one REDO AVR. The remaining 129 had double valve replacements (95 AVR and MVR and 34 MVR and TVR) and 8 had triple valve replacement.

592 cases were evaluated. Overall early mortality rate (within 30 days of operation) was 7.1% (6.2% in single valve replacement, 10.2% in double valve replacement, and 16.7% in triple valve replacement). Leading causes of mortality were low cardiac output or myocardial failure and ventricular arrhythmias.

The follow-up period was from one month to 7 years with a cumulative follow-up of 906.6 patient-years (mean 1.53 years). The late mortality was 1.6%, 3.9%, 0%, 2.6%, 6.6% and 2.0% per patient-year for MVR, AVR, TVR or triple valve replacement, AVR+MVR, MVR+TVR and total, respectively.

Actuarial analysis of late results including early mortalities indicates an expected survival rate of $87.6 \pm 1.8\%$ at 3 years and $85.9 \pm 2.4\%$ at 7 years for all cases. We also analyzed actuarial survival rate between groups of each valve replacement (AVR, TVR, Double valve, and Triple valve) and the tissue valve groups in MVR.

We experienced 7 cases (0.77% per patient-year) of confirmed endocarditis, two of which were fatal.

Valve failure-free rates calculated according to the confirmed cases were 97.5% at 4 years, 87.5% at 7 years, and 88.3% at 6 years for Ionescu-Shiley, Hancock and Angell-Shiley valves, respectively.

The occurrence rate of thromboembolism was 2.0% per patient-year in total cases, although almost all the patients were given anticoagulant therapy for one year. The occurring rate in MVR was 1.5% and 2.7% per patient-year for Ionescu-Shiley and Hancock valve groups, respectively. The difference in actuarial rate free from thromboembolism between Ionescu-Shiley and Hancock groups was statistically significant ($P < 0.001$).

Thromboembolic events beyond the period of anticoagulation therapy mainly occurred in patients with atrial fibrillation. The actuarial thromboembolism free survival was $95.7 \pm 1.4\%$ at 3 years and $80.1 \pm$

본 논문은 1983년도 서울대학교병원 임상연구비의補助에 의하였음

* 서울대학교병원 胸部外科

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery Seoul National University Hospital.

7.3% at 7 years.

The incidence of hemorrhagic complications was 1.2% per patient-year (fatality 0.55% per patient-year) for anticoagulated patients.

Although our clinical data favorably compares with results from other reports, our results suggest that anticoagulant therapy be given on a short-term basis or not at all to hemodynamically stable patients. Long-term therapy with antiplatelet drugs is probably inevitable with patients who have thromboembolic risk factors (such as atrial fibrillation).

序 論

서울대학교病院 胸部外科에서는 1976年 3月 처음으로 Hancock 組織瓣膜을 이용, 狹窄된 僧帽瓣膜을 置換手術하였다. 그 이전까지는 1968年 이래 補綴瓣膜을 사용하여 왔으나, 이후로는 점차로 組織瓣膜으로 代置, 현재는 주로 Ionescu-Shiley 瓣膜과 一部 Hancock 瓣膜이 이용되고 있다. 즉 組織瓣膜의 低率의 血栓 발생, 따라서 장기간의 抗凝血劑 복용의 불필요, 血流力學的 또는 構造나 機能上的 잇점 및 低溶血현상 등의 잇점에 근거하였다 (Hancock, 1969, 1971; Ionescu, 1977; Angell, 1979; Borkon, 1981), 따라서 이 論文은 이러한 점들에 留意, 組織瓣膜을 置換한 전 환자에서의 임상적인 長期術後成績을 分析하여 文獻考察과 더불어 그의 檢討를 펴하였다.

對象 및 方法

1976年 3월부터 1982年 12月 31日까지 組織瓣膜으로 置換手術을 받은 환자는 총 614례로 瓣膜再置換手術을 받은 4례를 별개 례로 포함하였다. 관찰기간은 최단 1개월에서 최장 6년 5개월까지였으며, 期間末을 1983年初 마지막 관찰시까지 정하였다. 따라서 全例의 累加追跡期間은 906.6患者-年(平均 1.53年)이었다. 또한 早期와 晚期 死亡率 및 合併症 등은 術後 30日을 기준하였으며, 術後 追跡結果의 分析은 生命表를 이용한 統計法에 의하였고, 生存率의 分析에서의 死亡은 心臟이나 置換된 瓣膜에 無關한 例도 포함, 산출되었다 (Merrill and Shulman, 1955; Cutler and Ederer, 1958; Grunkemeier and Starr, 1977).

환자는 남·녀 1:1로 남자가 약간 많은 편이며, 최연소 2세에서 최고령은 63세이었으며, 약 반수의 환자가 30대나 40대에 속하였고, 1/5의 환자는 20세 미만이었다. 15세 미만의 소아 환자도 8.0%를 차지하고 있다 (표 1).

Table 1. Age & Sex Distribution

Age	Male	Female	Total (%)
0-15	31	18	49(8.0)
-20	41	27	68(11.1)
-30	85	67	152(24.7)
-40	91	88	179(29.1)
-50	53	72	125(20.4)
-60	20	18	38(6.2)
-70	2	1	3(0.5)
Total	323(52.6%)	291(47.4%)	614(100%)
Mean	31.1	34.8	32.4

환자 全例의 수술은 病歴, 理學的 所見 및 心導子와 血管造影術에 의한 診斷結果를 토대로 진행되었다. 胸骨縱切開後 大動脈插管은 처음 大腿動脈으로 시행했으나, 1970年初 부터는 上行大動脈이 慣用되고 있다. 體外循環은 中等度 冷却法으로 하였다. 心筋保護의 목적으로 冷却心靜止液 灌流法을 도입한 것은 1978年 6월부터이다. 이용된 組織瓣膜은 4種으로 각각 Carpentier-Edwards(C-E), Angell-Shiley(A-S), Hancock(H) 및 Ionescu-Shiley(I-S) 瓣膜이다. 처음에는 C-E, A-S와 H. 瓣膜을 혼용하다가 근래에 이르러서는 H.와 I-S 瓣膜이 전용되고 있으나, I-S 瓣膜의 이용이 대부분이며, 重複置換일 경우 補綴과 組織瓣膜을 함께 混用한 것이 11例이었다 (표 2).

後天性 瓣膜病變은 僧帽瓣疾患이 가장 많았으며, 閉鎖不全과 狹窄의 混合形 病變이 거의 반수를 차지하고 있다. 先天性 僧帽瓣과 大動脈插 狹窄이 각각 1例, 2例이었으며, 기타 先天性 瓣膜疾患은 Ebstein畸形과 心室內膜狀缺損症에 의한 것이었다 (표 3).

瓣膜病變과 동반된 先天性心畸形은 총 50例(8.1%)에서 있었으며, 종류별로는 心房中隔缺損症, 心室中隔缺損症, 動脈管 開存症, Ebstein畸形, 心內膜狀缺損症, 總肺靜脈換流異常, 矯正大血管轉位症 또는 Fallot 4症이었다 (표 4).

Table 2. Used Bioprosthetic Valves

Used Valves	Mitral	Aortic	Tricuspid	Total
Ionescu-Shiley	360	134	40	534
Hancock	118	17	9	144
Angell-Shiley	43	—	3	46
Carpentire-Edwards	18	2	4	24
Total	539	153	56	748

Prosthetic valves used in 11 cases of multiple valve replacement.

Björk-Shiley valve	Aortic position in AVR+MVR . . .	5
	Aortic position in Triple V.R. . . .	2
	Mitral position in MVR+TVR	1
Starr-Edwards valve	Aortic position in AVR+MVR . . .	3

Table 3. Valvular Lesions Operated

Lesions	Mitral	Aortic	Tricuspid	Total
Acquired				
Predominant				
stenosis	150	3	—	153
insufficiency	101	68	42	211
Mixed	283	84	2	369
Malfunction of the previously replaced Valve	3	1	—	4
Congenital				
Stenosis	1	2	—	3
Ebstein anomaly	—	—	10	10
Endocardial cushion defect	—	—	2	2
Total	538	158	56	752

瓣膜置換과 동시 행해진 수술은 三尖瓣輪成形術이 62例 (10.1%)로 가장 많았으며, 左心房 粘液腫으로 僧帽瓣置換이 필요하였던 한 예가 있었고, Marfan 症候를 가진 한 예는 大動脈瓣置換과 上行大動脈成形術을, 大動脈瓣輪擴張과 動脈瘤性擴張이 있는 한 예에서는 Bental 式術法이 시행되었다 (표 5).

瓣膜別로 手術例를 그림 1에 나타내었다. 單一 三尖瓣置換術은 대부분이 Ebstein 畸形이며, Fallot 4 症, 肺靜脈血流異常에 동반된 不全症이 각각 1例, 單純 三尖瓣不全 1例와 矯正大血管轉位에서 房室瓣 不全이 1例이었다. 重複瓣膜 手術은 137 例로 22.3%를 점유하였으

Table 4. Congenital Lesions associated with Valvular Lesion

Lesions		No. of patients	Total
ASD	MR	11	19
	MR+TI	2	
	MS	1	
	MSI	2	
	MSI+TI	2	
	AI	1	
VSD	AI	8	12
	MR	2	
	AR+MR	1	
	PDA+MR	1	
Ebstein Anomaly	ASD	7	10
	ASD+PS	2	
	Parial Endocardial Cushion Defect	3	
Complete ECD		1	4
TAPVR	ASD+MSI	1	2
	ASD+TI	1	
TOF	TI	1	1
PDA	ASI	1	1
Corrected TGA	VSD+ASD+PS+TI	1	1
Total			50

Table 5. Concomitant Surgical Procedures

Procedures	No. of patients	
MVR+	Tricuspid Annuloplasty	52
	Open Aortic Commissurotomy	3
	Pericardiectomy	2
	Excision, Left Atrial myxoma	1
AVR +	Open Mitral Commissurotomy	3
	Tricuspid Annuloplasty	1
	Aneurysmorrhaphy	1
	Modified Bental op.	1
MVR+AVR+	Tricuspid Annuloplasty	9
MVR+TVR+	Open Aortic Commissurotomy	1

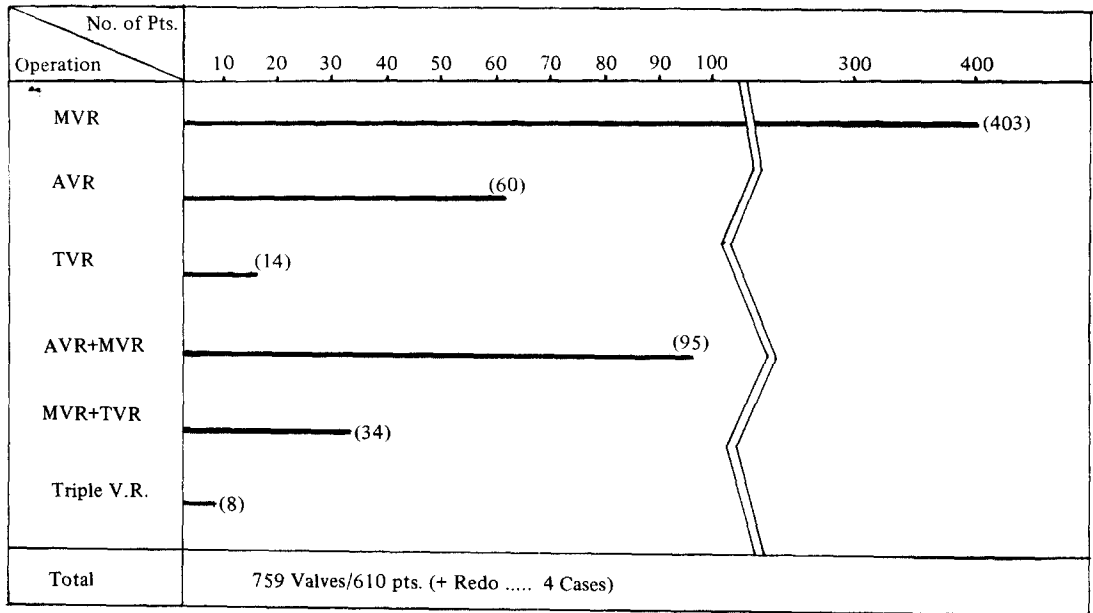


Fig. 1. Surgical procedures

며, 4명의 환자에서 再手術 (Redo)을 시행함으로써 전 610명에서 748개의 瓣膜置換이 이루어졌다.

術後 胸管이 제거되면 血栓症 예방을 위한 抗凝血療法이 곧 시작되었는데, 投與量의 기준은 Warfarin Sodium의 경우 正常對照의 30% 내외의 Prothrombin시간으로 정하였다. 全患者의 97.2%에서 Warfarin Sodium을 단독 또는 抗血小板劑와 병용 투여하였다. 퇴원 후도 정기적 검사에 따라 維持量을 增減하였다. 투여기간은 원칙적으로 手術 1년을 삼았으나 手術 당시 左心房 血栓이 있었거나 血栓塞栓의 既往歴, 心房組動이 있는 경우 등 血栓素因이 있는 환자에서는 연장 장기 복용하거나 Persantin 등만으로 장기 복용시켰다. 抗凝血療法을 마칠 때는 4~8주 여유를 두고 서서히 減量시켜가며 끊었다 (표 6).

結 果

組織瓣膜置換 환자에서만의 術後 成績의 分析을 위해 서 重復置換인 경우 補綴瓣膜이 混用된 앞의 11例와 病 錄觀察이 不可하였던 11例를 포함하여 除外하였으며, 따라서 592例를 分析 다음의 成績을 얻게 되었다.

早期 死亡率

早期 死亡의 時期는 術後 30日로 삼았다. 全例 중 42

Table 6. Post-operative Anticoagulation Therapy

Anticoagulations	No. of Pts.(%)
Warfarin Sodium+Persantin	382 (67.9)
Warfarin Sodium	156 (27.7)
Persantin+ASA	12 (2.1)
Warfarin Sodium+Persantin+ASA	8 (1.4)
Persantin	4 (0.7)
Warfarin Sodium+ASA	1 (0.2)
Total	563 (100)

ASA : Acetyl Salicylic Acid

例의 사망으로 7.1%의 早期死亡率을 보였다. 僧帽瓣置換에서 가장 낮았으며 (5.1%), 大動脈瓣置換例에서는 높았는데, 死亡 7명 중 4명이 心室中隔缺損을 가지고 있어 2명은 일차적으로 中隔缺損을 矯正하였으나, 再手術로 瓣膜置換이 필요하였으며, 2명은 동시 手術하였다. 이 7명중 3명이 心室性不整脈으로 사망하고, 1명은 經래 퇴원하였으나 抗凝血劑 投與 중 Prothrombin 時間의 適正值 維持에도 불구하고 腦出血로 사망하였고, 나머지 둘은 腦栓塞 등의 原因이 분명치 않게 昏睡상태에 빠져 사망하고, 한 명은 低心搏出에 依하였다. 三尖瓣置換의 2例 사망은 Ebstein 畸形이었으며, 모두 房室傳導 遮斷이 발생 사망하였다. 僧帽 및 大動脈瓣의 重復置換

의 경우 單一 僧帽瓣置換의 사망율과 비슷하며, 사망원인도 다양하였다. 僧帽瓣과 三尖瓣의 重複置換 例에서는 한 例가 2세 男兒에서 心室內膜狀缺損으로 수술 후 房室傳導遮斷으로 사망하고, 나머지 5 例중 2 例는 低心搏出, 2 例는 心室性 不整脈, 그리고 한 例는 術後 出血로 사망하였다. 세 瓣膜을 置換한 1 例의 사망은 低心搏出에 의한 것이었다 (표 7).

全 사망례의 원인을 분류하였는데, 이 중 昏睡상태의 환자의 일부는 확실하지 않은 腦栓塞의 의심되는 예가 포함되었다 (표 8).

Table 7. Early Mortality Rates (within 30 days)

Operation	No. of Deaths/ No. of Pts.	%
MVR	20/396	5.05
AVR	7/58	12.07
TVR	2/14	14.29
AVR+MVR	6/86	6.98
MVR+TVR	6/32	18.75
Triple V.R.	1/6	16.67
Total	42/592	7.09

Table 8. Causes of Early Mortality

Causes	No. of Pts.
Low Cardiac Output	13
Ventricular Arrhythmia	6
Post-operative Coma	5
Congestive Heart Failure	4
Post-operative Bleeding	4
Heart Block	3
Anticoagulation Bleeding	2
Sepsis (Mediastinitis)	2
Respiratory Failure	1
Coronary artery injury	1
Undetermined	1
Total	42

晩期 合併症 및 死亡

가장 많은 合併症의 경험은 血栓塞栓에 의한 것이나, 18 例 중 2 例가 致命的이었다. 다음으로 心不全이며 13 例 중 6 例가 사망하였다. 抗凝血劑 投與로 9 例가 出血을 보이고 그 중 3 例가 腦出血로 사망하였다. 完全房室

傳導遮斷이 발생한 4 例 중 2 例가 사망하였으며, 한 例는 大動脈瓣置換 후 1 年 6 個月만에 나타났으며, 2 個月 후 사망하였다. 또 한 例는 僧帽瓣脱出 (prolapse) 과 心房中隔缺損이 있던 환자로 術後 房室傳導遮斷이 발생하여 Isuprel로 維持하던 중 2 個月만에 사망하였다. 縱隔洞과 胸骨에 감염을 일으킨 5 例 중 3 例가 敗血症으로 발전, 모두 사망하였다 (표 9). 晩期 合併例 66

Table 9. Late Complications (beyond 30 days)

Complications	No. of Cases (Deaths)
Thromboembolism	18(2)
Congestive Heart Failure	13(6)
Anticoagulation Bleeding	9(3)
Endocarditis	7(2)
Valve Failure	
SBE destruction	1
Restenosis	3
Thrombosis	1
Heart Block	4(2)
Atrial Flutter	3
Mediastinitis & Sepsis	3(3)
Sternal Osteomyelitis	2
Psychotic Problems	1
Undetermined	1(1)
Total	66(19)

명 중 19 例의 사망으로 晩期死亡率 2.1% / 患者-年을 보였다. 僧帽瓣置換例가 가장 적었으며 (1.6% / 患者-年), 僧帽瓣과 三尖瓣 重複置換에서 가장 높았는데 (6.6% / 患者-年), 3 명 중 2 例가 鬱血性 心不全에 의하였으며, 그 중 1 명은 術前에 이미 心性 肝硬變症까지 진행되었던 환자이었다. 세 瓣膜 동시 置換例에서는 晩期死亡이 없었다 (표 10).

血栓 塞栓症

僧帽瓣置換 환자는 396 例 중 12 例로서 患者-年 當 1.9%의 발생율을 보이고 있으나, 大動脈瓣膜 置換例에서는 58 例 중 3 例로 患者-年 當 3.8%의 발생율을 보여 僧帽瓣에서 보다 2 배의 발생율을 나타냈다. 30 세 남자 Fallot 4 症 1 例에서는 三尖瓣 閉鎖不全이 合併하여 있어 術前교정과 三尖瓣 置換한 9 個月 후에 肺動脈系 塞栓이 발생했으나 輕快하였다. 大動脈과 僧帽瓣의 重複置換例에서는 單一 僧帽瓣에서와 같은 발생율을 보여 患

Table 10. Late Mortality Rates (over 30 days)

Operation	No. of Pts.	Follow-up Yrs.	No. of Late Deaths	% Deaths	% Deaths/Pt.-yr.
MVR	369	641.6	10	2.7	1.6
AVR	50	77.4	3	6.0	3.9
TVR	12	16.0	—	—	—
AVR+MVR	79	113.4	3	3.8	2.7
MVR+TVR	26	45.8	3	11.5	6.6
Triple V.R.	5	8.0	—	—	—
Total	541	902.2	19	3.5	2.1

Table 11. Incidence of Thromboembolism

Operation	No. of Pts.	Follow-up Yrs.	No. of T-E (%)	%/Pt.-yr.
MVR	396	643.6	12 (3.0)	1.9
AVR	58	78.2	3 (5.2)	3.8
TVR	14	16.2	1 (7.1)	6.2
AVR+MVR	86	114.1	2 (2.3)	1.8
MVR+TVR	32	46.4	—	—
Triple V.R.	6	8.1	—	—
Total	592	906.6	18 (3.0)	2.0

MVR, AVR, TVR; Mitral, Aortic, Tricuspid Valve Replacement
T-E; Thromboembolism

者-年當 1.8%이었다. 僧帽瓣과 三尖瓣의 二重復置換 및 三重復置換例에서는 血栓의 발생이 없었다 (표 11).

僧帽瓣置換例에서의 각 사용된 組織瓣膜別 血栓發生率을 비교 표 12에 나타내었다.

Ionescu-Shiley 組織瓣膜置換 252例에서 追跡期間 329.8年 동안에 5例가 발생, 1.5%/患者-年을 보인 반면, Hancock 瓣膜 환자에게는 96例 중 5例로 2.7%/患者-年の 발생율을 보였고, 이것은 I-S 瓣膜群의 거의 2배의 발생빈도를 보였다. 初期에 주로 사용된 Angell-Shiley는 34명 중 2例로 2.2%/患者-年の 발생율로 H. 瓣膜과 비슷한 頻度를 나타내었는데 14명의 환자에게서만 이용되었던 Carpentier-Edwards 組織瓣膜은

追跡期間 36.6年에 血栓發生이 없었다. 保險統計法에 따라 同一組織瓣膜으로만 置換된 I-S群 (406例)과 H.群 (116例) 사이의 無血栓生存曲線 (Actuarial Late Survival free from Thromboemboli)을 얻어 두 群을 비교하였는데 (그림 2), I-S群은 4년까지 96.8 ± 1.2%, H.群은 82.4 ± 7.9%의 生存率로서 두 群 사이의 血栓發生率은 懸隔한 差異가 (p < 0.001) 있었다. 또한 抗凝血療法 期間이 끝나는 1年 末에도 두 群 사이에는 상당한 差異가 있다 (98.1 ± 0.8% vs. 96.9 ± 1.8%). 標準誤差는 Greenwood의 公式 (Greenwood, 1926)에 의하여 算出하였다.

H. 組織瓣膜群은 6年 5個月까지 追跡되었는데, 期間

Table 12. Incidence of Thromboembolism in MVR

Used Valves	No. of Pts.	Follow-up Yrs.	No. of T-E (%)	%/Pt.-yr.
Ionescu-Shiley	252	329.8	5(2.0)	1.5
Hancock	96	184.2	5(5.2)	2.7
Angell-Shiley	34	92.4	2(5.9)	2.2
Carpentier-Edwards	14	36.6	—	—
Total	396	643.0	12(3.0)	1.9

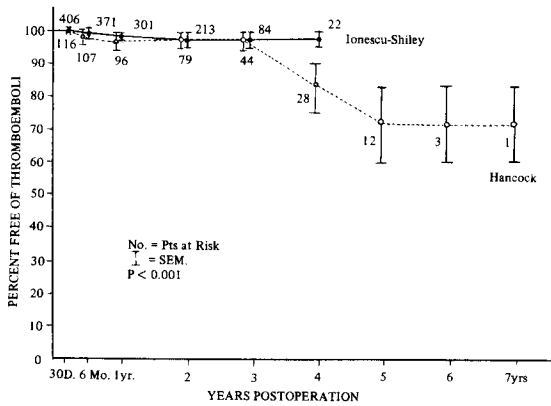


Fig. 2. Actuarial Late Survival Free From Thromboemboli (Ionescu-Shiley vs. Hancock Valve)

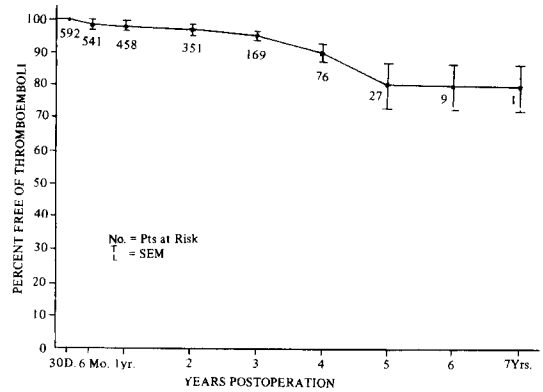


Fig. 3. Actuarial Late Survival Free From Thromboemboli in Total Cases.

末에서의 無血栓生存率이 $71.4 \pm 12.3\%$ 이었다. I-S 組織瓣膜은 2年 이후 4年까지, H. 組織瓣膜은 5年 이후 追跡末까지 血栓의 발생이 나타나지 않았다.

全 對象群에서의 無血栓生存率을 구하였는데 (그림 3), 5年 이후 追跡末까지 血栓 발생이 없었으며, 대부분의 환자에서 실시된 抗凝血療法이 계속되는 1年 안에는 $98.1 \pm 0.6\%$ 의 無血栓生存率을 나타내고 있다. 4年 末에는 $90.1 \pm 3.4\%$, 5年에서 追跡 末까지는 追加發生 없이 $80.1 \pm 7.3\%$ 를 나타내었다.

抗凝血劑 投與가 끝나는 1年을 기준하여 血栓發生을 살펴보면 前·後 각각 9例씩이었다. 1年 미만에서는 발생 당시 9명 중 6명이 Coumadin과 Persantin으로, 1명이 Coumadin만으로, 2명은 Persantin + Acetyl Salicylic Acid로 투여하고 있었으며, 1年 후에는 한명만이 Coumadin과 Persantin으로 투여 중이었고, 나머지

모두는 당시 抗凝血療法을 하고 있지 않았다. 18例 중 11例에서는 心房細動이 있었는데, 이중 일년 미만에 발생한 환자에서 心房細動이나 房室傳導異常 (A-V Dissociation 1例)이 있는 경우가 4명, 正常리듬이 5명이었는데 반하여 일년 후 발생에서는 9명 중 7명이 心房細動 환자였다. 또 일년 후의 2例에서는 正常리듬이 心房組動으로 변화하면서 血栓이 발생했는데, 이 둘은 모두 α -hemolytic streptococcus에 의한 心内膜炎이 있었고, 이중 1年 2개월 만에 발생한 한례는 Coumadin과 Persantin을 끊어가는 중이었다. 8個月 만에 발생한 25세의 한례는 心内膜炎이 있었는데, 大動脈瓣置換 환자로서 Persantin과 ASA를 투여하고 있었으며, 大動脈瓣膜에 Vegetation이 증명되었다. 血栓 발생환자들(표13)에 分析하였다. 血栓發生에 의한 死亡은 2例로서 致命率은 $0.22\% / 患者 \cdot 年$ 이었다.

Table 13. Thromboemboli (18 cases)

Cardiac Rhythm	Regular Rhythm	7	
	Fibrillation	10	
	A-V Dissociation	1	18
Time Onset	< 3 months	5	
	~ 1 year	4	
	~ 5 years	9	18
Time and Rhythm	< 1 year ~ 5 years		
	Regular	5	2
	Fibrillation	4	7
			18
Anticoagulation at the time of Event	Coumadin	1	
	Coumadin + Persantin	7	
	Persantin + Acetyl Salicylic Acid	2	
	None	8	18

抗凝血劑 投與에 의한 出血

晩期 合併率이 9例로서 0.99% /患者-年の 발생율과 0.33% /患者-年の 致命率을 보였으며, 術後 早期 合併 出血에 의한 死亡例를 포함하면 1.2% /患者-年の 발생 和 致命率 0.55% /患者-年이었다.

瓣膜 變性

代置瓣膜의 異常을 의심하게 하는 症狀의 出現과 心導 子檢査 또는 再手術등으로 확진된 瓣膜變性은 5例이었는데, 이중 3例가 再置換을 받았다. Björk-Shiley 補綴瓣膜으로 大動脈瓣置換을 한 1例에서는 瓣膜周圍漏出이 발생, 組織瓣膜으로 再置換하였으나, 본 變性例에서는 除外하였다. 再置換例의 死亡은 없었다(표 14). 이것을 同種組織瓣膜만이 사용된 I-S 406例, H 116例, A-S 37例에서 分析하여 瓣膜無變性生存曲線을 얻으면 I-S群은 4年 末까지 追跡에 97.5%, H群은 7年에 87.5%, A-S群은 6年에 88.3%를 나타냈다.

晩期 生存

早期 生存率은 30日을 기준 僧帽瓣置換의 경우 94.9%, 三尖瓣과 大動脈瓣置換群에서는 각각 85.7%와 87.8%이어서 全 單一 置換에서 93.8%이며, 重複置換의 경우는 89.5%이며, 따라서 全 例에서의 早期 生存率은 92.9%이었다. 晩期生存率은 早期死亡 및 心臟에 無關한 死亡例를 포함하여 算出되었는데, 生命表에 의하였다.

僧帽瓣置換例는 7年까지 88.6%이며, 4年 이후에 晩期死亡은 없었다. 三尖瓣과 大動脈瓣例는 早期死亡이 큰 반면, 그 이후 生存者의 晩期死亡은 거의 나타나지 않았다(그림 4). 大動脈과 僧帽瓣의 二重複置換時는 單一 僧帽瓣置換과 長期 生存率에 차이가 없었다. 僧帽瓣과 三尖瓣의 二重複置換時는 3年까지 生存率이 계속 떨어졌으나(64.3 ± 11.9%), 그 후는 6年까지 追跡에 晩期死亡이 없었다. 세 瓣膜을 모두 置換한 경우 6例 중 早期

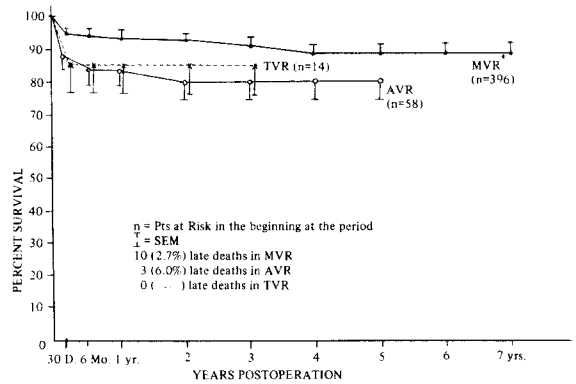


Fig. 4. Actuarial Survival Rates in Single Valve Replacement.

死亡이 한 명 있었고, 그 후는 3年까지 追跡되었는데, 晩期死亡이 없었다(그림 5).

僧帽瓣置換 환자에서 사용된 각 組織瓣膜群別로 晩期死亡을 관찰하였는 바 C-E 瓣膜群에서는 早期死亡 후 晩期死亡이 없었으며, A-S, H 및 I-S 瓣膜群들은 3年까지는 비슷한 生存率을 나타내었으나, I-S 瓣膜群에서

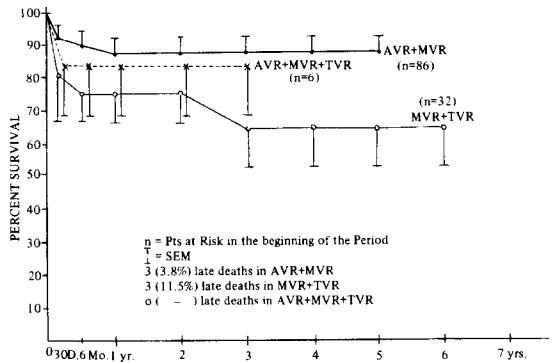


Fig. 5. Actuarial Survival Rates in Multiple Valve Replacement.

Table 14. Valve Failure

Case	Op.	Used Valve	Time of Failure	DX	REDO	Remark
1	MVR	Angell - Shiley	3 yrs 11 Mo.	SBE Destruction	Yes	
2	MVR	Hancock	4 " 6 "	Thrombosis	Yes	BMC*
3	MVR	Angell - Shiley	1 " 4 "	Stenosis		BMC*
4	MVR	Ionescu - Shiley	2 " 10 "	Stenosis		
5	MVR	Ionescu - Shiley	1 " 7 "	Calcification	Yes	

SBE; Subacute Bacterial Endocarditis

* Blind Mitral Commissurotomy, 13 years ago

한명이 術後 3年 3月만에 心内膜炎으로 사망하여 晩期生存率이 급격히 下降되는 것으로 나타났다(8.15 ± 9.8%). I-S群은 비교적 늦게 瓣膜이 이용되기 시작하였으므로 4년까지만 追跡된 바이며, 다른 群은 6~7년까지 追跡이 가능하였다(그림 6).

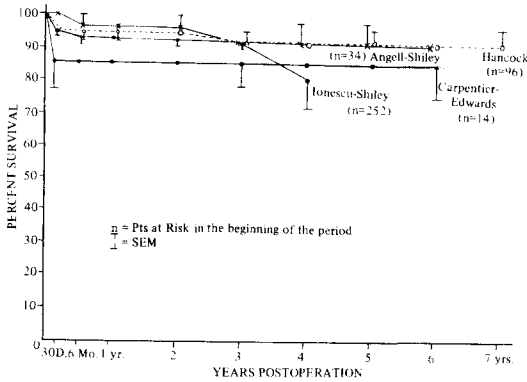


Fig. 6. Actuarial Survival Rates in Mitral Valve Replacement between tissue valve groups.

對象 全例에서의 晩期生存曲線을 그림7에 圖示하였다. 여기서 早期死를 포함하여 얻은 晩期生存率은 4年 이후 7년까지 85.9 ± 2.4%이었으나, 早期生存者의 晩期生存率을 算出하면 3년에 94.3%, 4年 이후 7년까지는 92.5%를 나타내고 있다.

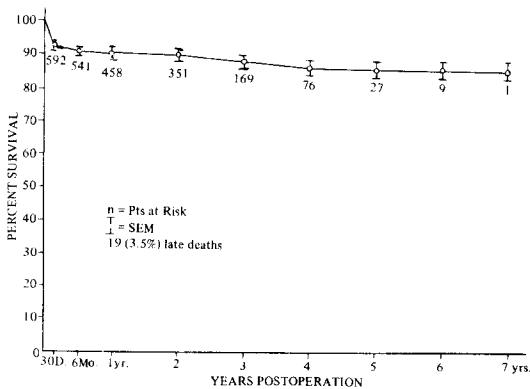


Fig. 7. Overall Actuarial Survival Rates.

考 案

本 胸 部 外 科 에 서 는 1959年 開 心 術 을 시 작 한 이 래 1968年 瓣 膜 置 換 手 術 을 시 행 하 면 서 補 綴 瓣 膜 을 이 용 하 였 으

며, 1976年 에 이 르 러 組 織 瓣 膜 의 求 得 이 용 이 해 서 접 차 充 用 하 게 되 었 다.

組 織 瓣 膜 의 血 流 力 學 的 特 性 (Kaizer, Hancock, 1969; Reis, Hancock, 1971; Horowitz, Goodman, 1974; Ionescu, 1974, 1977; Tandon, 1977; Wright, 1979; Angell, 1979; Becker, 1980), 低 血 栓 症 과 抗 凝 血 劑 의 長 期 投 與 의 不 必 要 (Ionescu, 1974, 1977; Wallace, 1975; Stinson, 1977; Jones, 1978; Angell, 1979; Oyer, 1979; Cohn, 1981; Borkon, 1981; Bisset, 1981), 무 시 할 수 있 을 정 도 의 溶 血 現 狀 (Ionescu, 1974, 1977; Rhodes, 1977; Tandon, 1978; Rhee, 1981), 瓣 膜 의 耐 久 性 (Ionescu, 1974, 1977; Tandon, 1977; Borkon, 1981) 등 은 組 織 瓣 膜 을 이 용 할 수 있 는 잇 점 으 로 관 찰, 보 고 되 는 바 이 다. 따 라 서 理 想 的 瓣 膜 의 선 택 은 耐 久 性, 血 栓 發 生, 血 流 力 學 的 特 性, 心 内 膜 炎 에 대 한 抵 抗 性 및 置 換 後 生 存 記 録 등 에 의 하 게 되 므 로 (Mc Goon, 1971; Ionescu, 1977; Tandon, 1977; Gallo, 1981), 本 614例 의 組 織 瓣 膜 置 換 例 에 서 그 臨 床 的 成 績 을 分 析, 檢 討 하 였 다.

組 織 瓣 膜 의 처 음 이 용 당 시 는 구 입 이 가 능 한 대 로 선 택 되 었 으 며, 原 則 은 없 었 다. 따 라 서 A-S, C-E 및 H 瓣 膜 이 쓰 이 다 가 차 음 H 와 I-S 瓣 膜 이 많 이 이 용 되 고 근 자 에 는 거 의 가 I-S 瓣 膜 이 이 용 되 게 되 었 다.

全 例 의 早 期 死 亡 率 은 7.09%로 서 각 국 의 報 告 들 과 (Fogarty, 1976; Ionescu; Stinson, 1977; Tandon, 1978; Oyer, 1979; Gallo; Borkon, 1981) 大 同 小 異 함 을 보 이 고 있 으 나, 本 例 에 서 는 大 動 脈 瓣 置 換 例 에 서 僧 帽 瓣 例 에 비 해 2배 가 넘 는 早 期 死 亡 率 을 (12.07% vs, 5.05%) 보 이 고 있 다. 이 것 은 타 보 고 례 에 비 해 (Ionescu, 1974, 1977; Oyer, Stinson, 1979) 상 당 한 차 이 를 보 이 는 데, 이 것 은 大 動 脈 置 換 例 가 58例 에 불 과 하 여 本 教 室 의 경 험 의 축 적 으 로 그 改 善 이 가 능 하 리 라 보 여 지 나. 그 러 나 置 換 瓣 膜 과 관 련 된 死 亡 率 에 서 大 動 脈 瓣 例 의 높 은 수 치 가 보 고 된 례 도 있 다 (Angell, 1979). 반 면 本 例 의 僧 帽 瓣 置 換 의 早 期 死 亡 率 은 기 타 보 고 에 비 해 낮 다 (Stinson; Ionescu, 1977; Oyer; Angell, 1979; Williams, 1980; Gallo; Jamieson, 1981).

Ebstein 畸形에서 三 尖 瓣 置 換 時 사 망 한 2例 는 모 두 房 室 傳 導 遮 斷 으 로 사 망 하 였 는 데, 즉 本 原 因 으 로 早 期 또 는 晩 期 사 망 한 5例 는 Ebstein 畸 形 및 이 에 一 次 孔 性 心 房 中 隔 缺 損 이 合 併 한 것 이 각 1例, 心 室 内 膜 狀 缺 損 이 1例 (이 상 早 期), 心 房 中 隔 缺 損 이 合 併 한 僧 帽 瓣 置 換 1例 및 大 動 脈 瓣 置 換 후 傳 導 遮 斷 의 晩 期 發 生 이 1例 이 었 다. 현 재 永 久 心 搏 動 器 가 설 치 된 환 자 는 7例 로 이 중

1例가 心内膜狀缺損이고, 나머지는 三尖瓣置換이 필요한 경우이었다.

本例의 晚期合併 중 가장 많은 頻度를 보인 것이 血栓症 발생이었다. 文獻上 報告例의 血栓塞栓의 發生頻度は 일부의 환자에서만 長期 抗凝血 치료를 하던가 전혀 투여하지 않은 患者群에서 돼지異種組織瓣膜(A-S, C-E 및 H)의 僧帽瓣置換例의 경우 1.49~5.2%/患者-年(Stinson, 1977; Davila; Hetzer, 1978; Oyer; Angell, 1979; Gallo; Borkon, 1981)를, 大動脈瓣置換例은 0.14~2.84%/患者-年(Pipkin, 1976; Stinson; Tandon, 1977; Davila, 1978; Oyer; Angell, 1979; Gallo, 1981)을 보고하여, 大動脈瓣置換群에서 血栓塞栓 發生率이 Jamieson (1981)이 지적한 바와 같이 ($p < 0.001$) 적은데 반하여 本例에서는 僧帽瓣例의 두 배에 달하나 이것은 아마도 早期死亡率에서와 같이 더 많은 症例의 경험에 필요하리라 여겨진다. 그러나 Williams (1980)는 3年 追跡의 無血栓塞栓生存率이 大動脈瓣置換例에서 약간 낮음을 보고한 바도 있다.

대개의 文獻上 보고는 1971년도에 소개된 I-S 組織瓣膜(Ionescu, 1974, 1977)의 血栓塞栓發生率이 돼지異種組織瓣膜보다 적어 보이는데, 즉 Ionescu (1974) 등은 glutaraldehyde 로 처리하여 1969년 4월부터 이용한 同種 또는 異種의 房室瓣과 1971년 3월부터 이용한 異種心室瓣膜例에서 抗凝血劑 투여없이 大動脈瓣例에서 0.6/1000 患者-月과 僧帽瓣例에서 1.5/1000 患者-月の 血栓發生率을 보고하고, 이후 1977년에는 각각 0.62%/患者-年과 2.48%/患者-年으로서 전체적으로 1.2%/患者-年の 발생을 보고하였다. Tandon (1977) 등은 大動脈瓣置換 160例에서 抗凝血劑 투여없이 6年 追跡에 98.5 ± 1%의 無血栓塞栓生存率을, 1978년에는 126例의 僧帽瓣置換群에서 抗凝血 治療를 않거나 혹은 4~6週간 투여한 환자에서 1.5%/患者-年の 발생으로 無血栓塞栓生存率이 7年 追跡에 95.8 ± 2.1%임을 보고하였다. Ott (1980) 등의 경험에서는 I-S瓣膜의 경우 抗凝血劑 투여 없이도 大動脈瓣例에서 한 예의 발생도 있었고, 僧帽瓣置換의 心房細動이 있는 한 예에서만 抗凝血劑 투여에도 血栓塞栓이 생겨 發生頻度は 0.7%/患者-년에 불과함을 보여 주었다.

本例에서는 두 種類의 組織瓣膜 사이의 血栓塞栓 발생을 비교한 결과 I-S瓣膜이 患者-年 當 1.5%, H.瓣膜이 2.7%로서 無血栓塞栓生存曲線을 얻은 결과 I-S群이 4년에 96.8%, H.群이 82.4%로서 두 群 사이에 현격한 차이 ($p < 0.001$)를 보이고 있음은 周知되는

점이다.

本例는 모든 환자에서 抗凝血劑 투여를 실시했으나, 각 보고례들은 大動脈瓣置換群에서는 상당히 적은 血栓發生을 보임으로써 抗凝血劑 투여가 心房細動이 있지 않은 大動脈瓣置換例에서는 不必要할 수 있음을 示唆하고 있다 (Davila, 1978; Lohn, 1976, 1981; Jamieson, 1981).

術後 血栓發生이 心房細動 등의 發生危險要素에 더욱 관계되는 것은 많이 보고되어 있는 바이다. 本例에서는 抗凝血劑 投與期間이 끝난 후 晚期追跡 중 正常리듬에서 心房細動으로 빈하면서 동시에 血栓塞栓이 발생한 두례를 볼 수 있다. Borkon (1981) 등은 心房細動과 血栓症과의 관계를 밝혔는데, 正常리듬의 환자에서는 發生이 없었고, 心房細動 환자에서 患者-年 當 4.0%의 頻度를 보임으로써 그는 心房細動이 血栓症의 가장 중요한 요인이 되었다고 하였다. 本例는 18例에서 血栓塞栓이 發生하였고, 이중 10例가 心房細動 한 例가 房室傳導異常 (Atrioventricular Dissociation) 이었다 (표 13). 이는 Szekeley (1964) 등이 류마치스성 瓣膜疾患 5833例에서 調査한 바 있으며, 瓣膜置換을 받은 환자에서도 心房細動이 있는 경우 血栓發生의 높은 頻度は 여러 보고 (Hetzer, 1978; William, 1980; Cohn; Jamieson, 1981)가 있다.

대부분의 心臟手術 센터에서는 그들의 經驗을 토대로 抗凝血療法을 실시하고 있는데 投與期間에 대해서는 組織瓣膜의 Teflon 環이 心内膜으로 덮힐 수 있는 時間까지 또는 術後 早期 및 數週 내지 3~4個月 이내에 血栓塞栓 發生이 많다는 결과 검토에서 이 시기에만 抗凝血療法을 권하는 것이 보통이다 (Fogarty, 1976; Cevese, 1975, 1977; Davila; Hetzer; Tandon, 1978; Angell; Oyer, 1979).

그러나 Jamieson (1981) 등의 경험에서는 3個月 이내의 發生率은 55%만으로 일년 후까지 고무 分布하였으며, 本例에서도 術後 早期에서 5년까지 걸쳐 고무 發生이 分布한 점이 특이하다. 또 抗凝血療法이 실시되는 일년 안에서는 높은 無血栓生存率 (98.1 ± 0.6%)를 나타냈으며, 그 기간 중 血栓發生은 心房細動과 正常리듬이 반반으로서 차이가 없었으나, 18例 發生 중 9例가 投與期間이 끝난 후에 생겼는데, 2例에서 만이 正常리듬이었고, 그 중 한례는 心内膜炎의 併發이었다. 특히 두례에서는 正常리듬에서 心房細動으로 바뀐과 동시에 血栓塞栓이 발생하였다. 이 結果는 心房細動이 있는 환자는 抗凝血劑 投與를 어떤 형태로든 持續할 必要性이 있음을 示唆하는 것이다.

Stinson (1977) 등은 돼지異種組織瓣膜置換後 心房細動이 있는 환자에서의 抗凝血治療에 의문을 제기하였으나, Hetzer (1978), Jamieson (1981) 등은 血流力學的으로 安定된 正常리듬의 경우에서는 抗凝血療法이 不必要함을 力說하면서 心房細動例에서는 抗血小板劑 등으로 豫防治療를 강력히 主張하고 있다.

Angell (1979) 은 수술後 18時間에 Heparin 으로 시작하여 Warfarin 으로 서서히 바꾸어 8~16 週를 투여하고 8 週에 걸쳐 서서히 중단하였는데, 無血栓塞栓 生存率이 8 년에 大動脈瓣置換群에서 95% 僧帽瓣置換群에서 94%를 나타내고 있다. 本例의 I-S 瓣膜의 4 年에서의 無血栓塞栓生存率은 96.8%를 나타내었는데, 이것은 術後 單期間 또는 抗凝血劑 非投與群에서 나타나는 다른 報告例들 (Tandon, 1978; Ott, 1980) 과 成績이 大同小異하다.

또 한가지 本治療로서 惹起되는 合併症 중 Forfar (1979), Angell (1979), Borkon (1981) 등이 指摘한 바와 같이 出血이 심각한 문제인데, Borkon 은 4.9%의 發生과 0.7% / 患者-年의 致命率을, Björk (1979) 는 Björk-Shiley 補綴瓣膜群에서 6.3% / 患者-年의 發生과 0.2% / 患者-年의 致命率을 報告하였다. 또한 本報告例에서와 같이 Prothrombin 時間의 適正維持에도 불구하고 出血이 나타난 例는 Pollard (1962), Forfar (1979) 등이 이미 指摘한 바 있다.

本例의 抗凝血劑 投與에도 불구하고 나타난 血栓塞栓과 投與에 비릇된 出血을 合하면 약 3.2% / 患者-年이 된다. Hetzer (1978) 등도 이 둘을 合하면 抗凝血治療를 하지 않은 例에서의 頻도와 같다고 하였으며, 따라서 術後 一律적으로 리듬에 관계없이 일년간을 抗凝血療法을 실시하는 것에 대해서는 再考를 요하는 점이다.

本例의 心内膜炎 發生頻도는 患者-年 當 0.77%이며, Gallo (1981) 등은 患者-年 當 0.93%를, Angell (1979), Jamieson (1981) 등은 0.5%와 1.4%를 보고하였으며, Oyer (1979) 는 돼지異種組織瓣膜置換 1285 例의 2740 患者-年 追跡에서 1.09% / 患者-年의 發生率을 경험하였다.

置換된 瓣膜의 變性 및 耐久性을 밝히는데는 보다 적극적인 診斷이 動員되어야 한다. 本例에서 再手術 및 心導子檢査 등으로 確診된 例는 5 例에 불과하나 臨床的으로 의심이 되는 例에서의 瓣膜變性 확인 검사에 대한 환자측의 收容態勢가 障礙要素가 되었다. 그러므로 變性이 確診된 例만으로 算出한 無變性生存率이 I-S 群은 4 년에 97.5%, H. 群은 7 년에 87.5%, A-S 群은 88.3%로서 如他 보고례들에 近似하나 이에 대한 檢討

는 未洽한 바이며, 이에 대해서는 더욱 長期 追跡이 필요하리라 여겨진다 (Wallace, 1975; Oyer, 1979, 1980; Clark, 1978; Gallo; Borkon; Cohn, 1981).

本報告例의 長期 生存率은 7 년에 85.9%로서 이것은 早期死亡 7.1%를 포함하므로 早期生存者의 晩期生存率은 92.5%를 나타내어 여러 보고 등과 견주어 만족할 만한 결과를 보이고 있다 (Fogarty, 1976; Ionescu, 1977; Tandon, 1978; Oyer; Angell, 1979; Williams, 1980; Borkon; Cohn, 1981).

本例의 僧帽瓣置換群의 各 組織瓣膜別 生存率 分析에서 I-S 群이 3 년에 $91.7 \pm 1.9\%$ 에서 4 년에 $81.5 \pm 9.8\%$ 로 급격히 하강하였는데, 이것은 心内膜炎으로 1 명이 術後 3 年 3 個月 만에 사망함에 起因하였다. I-S 組織瓣膜置換 환자는 최근에 급증하였기 때문에 晩期追跡이 짧아 이후의 追跡結果에 따라 生存率이 달라질 것으로 예상된다. 따라서 僧帽置換 환자들의 各 組織瓣膜群別 對照에서 他群과 I-S 瓣膜群과의 差이에 意味를 부여하기에는 아직 이를 것으로 간주된다.

結 論

本 614 例의 分析에서 만족할 만한 術後 早期 및 晩期 生存率과 無血栓塞栓生存率의 成績을 얻었으며, 置換에 사용된 組織瓣膜 중 Hancock 組織瓣膜보다 Ionescu-Shiley 組織瓣膜群에서 越等한 抗血栓性的 結果를 얻었다.

文獻考察과 本例의 比較 分析에 의하여 몇가지 結論을 얻을 수 있겠다. 즉 心房細動이 晩期的으로 계속되는 환자에서 血栓塞栓症의 發生이 높으므로 抗凝血 내지 抗血小板劑 등의 계속적인 長期投與가 바람직하다. 그러나 抗凝血劑 投與에 따른 出血의 合併을 고려하여 本例의 正規的 일년간 抗凝血療法보다는 血流力學的으로 安定된 환자에서는 單期療法 또는 抗凝血劑 投與를 하지 않는 것이 고려되어야 한다.

本例에서 心内膜炎 發生率이나 瓣膜無變性 生存率이 他 報告例와 비슷한 成績을 나타냈으나, 置換된 組織瓣膜의 變性和 耐久性에 대한 積極的인 研究의 必要性을 느낀다.

REFERENCES

1. Angell WW, Angell JD, Sywak A: *The Angell-Shiley Porcine Xenograft. Ann. Thorac. Surg., 28:537, 1979.*

2. Becker RM, Strom J, Frishman W, Oka Y, Lin YT, Yellin EL, Frater RWM: *Hemodynamic performance of the Ionescu-Shiley valve prosthesis. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 80:613, 1980.*
3. Bisset GS, Schwartz DC, Benzing G, Helmsworth J, Schreiber JT, Kaplan S: *Late Results of Reconstruction of the Right Ventricular Outflow Tract with Porcine Xenografts in Children. Ann. Thorac. Surg., 31:437, 1981.*
4. Borkon AM, McIntosh CL, Von Rueden TJ, Morrow AG: *Mitral Valve Replacement with the Hancock Bioprosthesis: Five-to Ten-Year Follow-up. Ann. Thorac. Surg., 32:127, 1981.*
5. Björk VO, Henze A: *Ten years' experience with the Björk-Shiley tilting disc valve. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 78:331, 1979.*
6. Cohn LH, Mudge GH, Pratter F, Collins JJ: *Five to Eight-Year Follow-up of Patients Undergoing Porcine Heart-Valve Replacement. New England J. Med., 304:258, 1981.*
7. Cohn LH, Sanders JH, Collins JJ: *Aortic valve Replacement with the Hancock porcine xenograft. Ann. Thorac. Surg., 22:221, 1976.*
8. Cutler SJ, Ederer F: *Maximum utilization of the life table method in analyzing survival. J. Chronic Dis., 8:699, 1958.*
9. Clark RE, Swanson WM, Kardos JL, Hagen RW, Beauchamp RA: *Durability of Prosthetic Heart Valves. Ann. Thorac. Surg., 26:323, 1978.*
10. Cevese PG, Galluci V, Moran M: *Heart valve replacement with the Hancock prosthesis. Circulation, 56(Suppl II): 111, 1977.*
11. Cevese PG: *Long-term results of 212 xenograft valve replacements. J. Cardiovasc. Surg., 16:639, 1975.*
12. Davila JC, Magilligan DJ, Lewis JW: *Is the Hancock porcine valve the best cardiac valve substitute today? Ann. Thorac. Surg., 26:303, 1978.*
13. Fogarty TJ, Pipkin RD, Buch WS: *Evaluation of aortic valve replacement with a porcine xenograft without long-term anticoagulation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 71:179, 1976.*
14. Forfar JC: *A 7-year analysis of haemorrhagic in patients on long-term anticoagulant treatment. British H.J., 42:128, 1979.*
15. Gallo JI, Ruiz B, Carrion MF, Gutierrez JA, Vega JL, Duran CMG : *Heart Valve Replacement with the Hancock Bioprosthesis: A 6-Year Review. Ann. Thorac. Surg., 31:444, 1981.*
16. Grunkemeier GL, Starr A : *Actuarial Analysis of Surgical Results: Rationale and Method. Ann. Thorac. Surg., 24:404, 1977.*
17. Horowitz MS, Goodman DJ, Fogarty TJ, Harrison DC : *Mitral Valve Replacement with the Glutaraldehyde-preserved Porcine Heterograft: Clinical, Hemodynamic, and Pathological Correlations. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 67:885, 1974.*
18. Hetzer R, Hill JD, Kerth WJ, Ansbro J, Adappa MG, Rodvien R, Kamm B, Gerbode F : *Thromboembolic complications after mitral valve replacement with Hancock Xenograft. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 75:651, 1978.*
19. Ionescu MI, Pakrashi BC, Mary DAS, Barket IT, Wooler GH : *Long-term evaluation of tissue valves. Wooler GH : Long-term evaluation of tissue valves. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 68:361, 1974.*
20. Ionescu MI, Tandon AP, Mary DAS, Abid A : *Heart valve replacement with the Ionescu-Shiley pericardial xenograft. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 73:31, 1977.*
21. Jamieson WRE, Janusz MT, Miyagishima RT, Munro AI, T utassura H. Gerein AN, Burr LH, Allen P : *Embolic complications of porcine heterograft cardiac valves. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 81:626, 1981.*
22. Jones EL, Craver JM, Morris DC : *Hemodynamic and clinical evaluation of the Hancock xenograft bioprosthesis for aortic valve replacement (with emphasis on management of the small aortic root). J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 75:300, 1978.*
23. Kaiser GA, Hancock WD, Lukban SB, Litwak RS : *Clinical use of a new design stented xenograft heart valve prosthesis. Surg. Forum, 20:137, 1969.*
24. Merrell M, Shulman LE : *Determination of Prognosis in Chronic Disease, Illustrated by Systemic Lupus Erythematosus, J.Chron. Dis., 12, 1955.*
25. McGoon DC : *Choice of grafts or prosthesis for valvular replacement. Brit. Heart J., 33(Suppl): 35, 1971.*
26. Oyer PE, Stinson EB, Reitz BA, Miller DC, Rossiter S, Shumway NE : *Long-term evaluation of porcine xenograft bioprosthesis. J. Thorac. Cardiovasc.*

- Surg.*, 78:343, 1979.
27. Oyer PE, Miller DC, Stinson EB, Reitz BA, Moreno-Cabral RJ, Shumway NE : *Clinical durability of the (hancock) porcine bioprosthesis valve. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 80:824, 1980.
 28. Ott DA, Coelho AT, Cooley DA, Reul GJ : *Ionescu-Shiley pericardial xenograft valve: Hemodynamic evaluation and early clinical follow-up of 326 patients. Cardiovasc. Dis. Bull. Texas Heart Inst.*, 7:137, 1980.
 28. Pipkin RD, Buch WS, Fogarty TS : *Evaluation of aortic valve replacement with a porcine xenograft without long-term anticoagulation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 71:179-1976.
 30. Pollard JW, Hamilton HJ, Chrisensen NA, Achor WP : *Problems associated with long-term anticoagulant therapy. Circulation*, 25:311, 1962.
 31. Reis RL, Hancock WD, Yarbrough JW : *The flexible stent: a new concept in the fabrication of tissue heart valve prostheses. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 62:683, 1971.
 32. Rhodes GR, McIntosh CL : *Evaluation of hemolysis following replacement of atrioventricular valves with porcine xenograft (Hancock) valves. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 73:312, 1977.
 33. Szekely P : *Systemic embolism and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. Br. Med. J.*, 11:1209, 1977.
J., 11:1209, 1964.
 34. Stinson EB, Griep RB, Oyer PE, Shumway NE : *Long-term experience with porcine aortic valve xenografts. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 73:54, 1977.
 35. Tandon AP, Sengupta, SM, Lukacs, Ionescu MI, Shumaker HB : *Long-term clinical and hemodynamic evaluation of the Ionescu-Shiley pericardial xenograft and the Braunwald-Cutter and Björk-Shiley xenograft and the Braunwald-Cutter and Björk-Shiley prosthesis in the mitral position. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 76:763, 1978.
 36. Tandon AP, Smith DR, Mary DAS, Ionescu MI : *Sequential Hemodynamic Studies in Patients Having Aortic Valve Replacement with the Ionescu-Shiley Pericardial Xenograft. Ann. Thorac. Surg.*, 24:149-1977.
 37. Williams JB, Karp RB, Kirklin JW, Kouchoukos NT, Pacifico AD, Zorn GL, Blacstone EH, Brown RN, Piantadosi S, Bradley EL : *Considerations in Selection and Management of Patients Undergoing Valve Replacement with Glutaraldehyde-Fixed Porcine Bioprosthesis. Ann. Thorac. Surg.*, 30:247, 1980.
 38. Wallace RB : *Tissue Valves. Am. J. Cardiol.*, 35:866, 1975.
 39. Wright JT : *Hydrodynamic evaluation of tissue valves, in Tissue Heart Valves. Edited by MI Ionescu. London, Butterworth, 1979.*
 40. Anderson RP, Bonchek LI, Grunkemeier GL, Lambert LE, Starr A : *The analysis and presentation of surgical results by actuarial methods, J. Surg. Res.*, 16:224, 1974.
 41. Dunn JM : *Porcine Valve Durability in Children. Ann. Thorac. Surg.*, 32:357, 1981.